

Производные 6-метил-2-тиоурацила (I) широко используются, как лекарственные препараты для лечения цереброваскулярных заболеваний [1], гипертиреоза [2], вируса HSV-1 [3,4], гиперфункции щитовидной железы [5], неврологических заболеваний, гипогликемии, болезней Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона, мигреней, депрессий, нарушений памяти [6], используют как транквилизаторы и подобные средства, успокаивающие нервную систему [7]. Производные 2-тиоурацила являются ингибиторами обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека типа (ВИЧ-1) и проявляют мощные ингибиторные свойства в отношении ВИЧ-1 *in vitro* [8-22]. Один из наиболее разработанных методов получения соединений на основе (I) является нуклеофильное замещение галогена в галогенпроизводных, протекающее с участием Si O-анионов, генерируемых из соединения (I) [12]. Нами методом *ab-initio* в базисе 6-31G** изучено геометрическое и электронное строение S- и O-анионов. Полная энергия аниона (III) выше, чем аниона (II) на 55.9 кДж/моль. В связи с этим образование его при прочих равных условиях маловероятно. Это подтверждается экспериментально кинетическими исследованиями и синтезом исключительно S-монопроизводных при генерировании аниона (II) в водно-диоксановых средах при температуре 30 – 50 °C: реакция S-замещения, например для этилбромида, идет в течение 15 мин с 90%-ным выходом 2-этилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она. Поэтому рассмотрена электронная структура переходного состояния, определяющая SN2 замещение галогена в галогенпроизводных с участием аниона (II). В случае метилбромида и бензилбромида реакция идет по схеме 1. Схема 1 R = Bn (V), m-PhOC₆H₄CH₂ (VI), p-Ad C₆H₄CH₂ (VII), Pr (VIII), Et (IX), AlI (X) Как видно из таблицы 1, по мере приближения аниона (II) к углеродному атому метильной группы происходит увеличение отрицательного заряда на атоме брома в переходном состоянии (IV а). Причем на расстоянии 0.24 нм в барьерной точке ионизация брома достигает -0.78, а затем при дальнейшем сближении атомов углерода и серы на 0.22 нм бром в виде иона «покидает» переходное состояние. Одновременно с ионизацией брома происходит образование ковалентной связи между атомами серы и углерода метилбромида, что сопровождается уменьшением отрицательного заряда на атоме серы. Сразу же после барьерной точки на расстоянии 0.22 нм взаимодействующих атомов C-S наблюдается резкое уменьшение заряда на атоме серы до -0.14 (исходное значение заряда -0.53), и далее на расстоянии 0.20 нм заряд на атоме серы становится положительным, а бром-ион практически удаляется с зарядом -0.96. Нуклеофильное замещение, как показал расчет, идет с выделением энергии 16.3 кДж/моль. При переходе от метилбромида к бензилбромиду (таблица 2) ионизация связи углерод-галоген значительно возрастает по мере приближения к электрофильному центру аниона (II): заряд на атоме брома увеличивается до -0.87 на расстоянии 0.24 нм в области барьерной точки. В тоже время в отличие от метилбромида для

бензилбромида в переходном состоянии (IV b) вблизи барьерной точки на расстоянии 0.20 нм заряд на атоме серы равен 0.18, что в 9 раз больше, чем в переходном состоянии (IV a). Реакция бензилбромида с анионом (II) сопровождается выигрышем энергии равным 50.6 кДж/моль, что в 3 раза больше, чем для метилбромида [23]. Результаты квантово-химических расчетов согласуются с кинетическими параметрами реакции SN2 замещения (см. [23] табл. 3). Константа скорости SN2 замещения для этилбромида (ближайший гомолог метилбромида) в 17 раз меньше при температуре 50 °C, чем для бензилбромида (однозначность SN2 замещения для обоих галогенидов доказана экспериментально). Квантово-химическим методом *ab-initio* изучена также реакционная способность O-анионов, генерируемых из 6-метил-2-тио-, 2-тиоалкил(аралкил)урацилов (XI a, XI b) в реакции SN2 замещения метил- и бензилбромидов, протекающей по схеме 2. Схема 2 R = Bn (XIII), m-PhOC₆H₄CH₂ (XIV), p-Ad C₆H₄CH₂ (XV), Pr (XVI), Et (XVII), All (XVIII) Поляризация связи углерод-бром (см. [23] таблицы 4,5) в метилбромиде идет в меньшей степени, чем в бензилбромиде при подходе аниона (XI a) к электрофильному центру: для состояния (XII a) заряд на бrome равен -0.76, а для (XII b) заряд равен -0.84. Большей степенью ионизации брома в (XII b) и уходом его в виде иона объясняется увеличение константы скорости реакции для бензилбромида в 16 раз по сравнению с этилбромидом (см. [23] таблица 6). Порядок образующихся ковалентных связей C-S, C-O и разрываемых полярных ковалентных связей C-Br (таблицы 1,2 см. [23] таблица 4,5) в процессе протекания реакции изменяются по-разному на первой и второй стадиях процесса. На первой стадии в барьерной точке 0.24 нм происходит резкое усиление связи C-S одновременно с резким ослаблением связи C-Br, а на расстоянии 0.20 нм полностью разрывается связь C-Br и образуется прочная ковалентная связь C-S (таблица 1, 2). Менее реакционно способные O-анионы (XI a, XI b) участвуют в образовании ковалентной связи, приближаясь на более короткое расстояние к электрофильному центру 0.20 нм, и характеризуются более медленным нарастанием порядка связи (см. [23] табл. 4, 5). Термодинамика реакции бензилбромида с анионом (XI b) также складывается в его пользу – реакция идет с выделением энергии равным 51.4 кДж/моль, и близка к термодинамике для бензилбромида и аниона (II). Большая реакционная способность аниона (II) по сравнению с анионом (XI b) объясняется меньшим энергетическим барьером, необходимым для протекания реакции и равным 51.9 кДж/моль, величина энергетического барьера для аниона (XI b) составляет 64 кДж/моль. Это согласуется с тем, что константа скорости реакции SN2 замещения в бензилбромиде с участием аниона (XI b) в 10 раз меньше, чем константа скорости SN2 замещения для аниона (II). Экспериментально найденные энергии активации SN2 замещения брома в метилбромиде и бензилбромиде анионом (II) и анионами (XI a), (XI b) (см. [23] таблицы 3, 6) в соответствии с уравнением

Аррениуса коррелируют с величинами энергетических барьеров, рассчитанных методом AB-INITIO [23]. Реакция О-замещения энергетически более выгодна, чем N-замещения (рис 1), что также согласуется с экспериментальными данными, доказывающими образование S,O-дизамещенных (в ИК-спектрах отсутствуют полосы поглощения $\nu\text{C=O}$, характерные для карбонильной группы). Таким образом, квантово-химический расчет с помощью метода ab-initio позволил прояснить причину высокой реакционной способности аниона (II) и селективности получения S-моно- и S-,O-дипроизводных соединения (I). Для расчета молекулярных моделей использовался квантовохимический метод ab-initio (базис 6-31G**) из пакета программ GAMESS[23]. Минимизация полной энергии системы проводилась градиентным методом с оптимизацией всех геометрических параметров при «замороженной» координате реакции. Расчет проводился в классическом приближении изолированной молекулы, в газовой фазе. Для воспроизведения барьера реакции, использовалась стандартная методика минимизации энергии геометрического строения из предыдущего расчета при новом значении фиксированной координаты. Выбор базиса обусловлен наличием в молекулярной системе элементов третьей и четвертой строки таблицы Менделеева, с ярко выраженными дальнедействующими взаимодействиями за счет вытянутых d-орбиталей, которые могут быть учтены при включении в базис поляризационных экспонент (звездочки в обозначении базиса). Точность вычисления полной энергии определяется величиной вириального коэффициента, который составляет ~ 2.005 для систем, включающих Br, и ~ 2.002 для остальных систем. Отличия в абсолютных значениях энергий активации, найденных экспериментально, и рассчитанных квантово-химическим методом, объясняются прежде всего различиями в свойствах газовой и жидкой фаз, хотя относительные закономерности, найденные обоими методами, полностью совпадают. Экспериментальная часть

Для проведения опыта по исследованию кинетики собирали установку, состоящую из трехгорлого реактора, снабженного мешалкой, термометром и горлом для отбора проб. Реактор помещали в ультра термостат. Количество моноватриевой соли 6-метил-2-тиоурацила определялось по следующей методике: через каждые две минуты из реактора отбиралась проба, $V = 1$ мл и переносилась в стаканчик, содержащий 30 мл дистиллированной воды. Количество моноватриевой соли 6-метил-2-тиоурацила в пробе (ω) определяли потенциометрическим титрованием стандартным 0.1 н раствором H_2SO_4 , приготовленным из стандарт-титра, на приборе иономер универсальный ЭВ-74. В качестве электрода сравнения использовали каломельный электрод, в качестве измерительного (индикаторного) электрода – стеклянный. $\omega = V_k \cdot V_p \cdot 0.1 / 1000$ где V_k – объем H_2SO_4 , пошедший на титрование моноватриевой соли (I), мл; V_p – объем реакционной массы, мл. Концентрацию моноватриевой соли 6-метил-2-тиоурацила в каждый момент времени (C) определяли по формуле: $C = \omega / V_p$,

где V_p – объем реакционной массы, л. По окончании опыта реакционную смесь охлаждали, продукты реакции отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали. Кинетические исследования второй стадии нуклеофильного замещения проводили аналогично, оттитровывая О-натриевые соли S-мозамещенных соединения (I). 2-Бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (V) В 7мл воды растворяли 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 1.5 г (10.6 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила (I). К раствору добавляли 7 мл диоксана и по каплям раствор 1.4 г (10.6 ммоль) бромистого бензила в 4.2 мл диоксана. Смесь перемешивали 15 мин при 50 0C. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали из бензола. Выход 2-бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (V) 2.5 г (99 %), белые кристаллы, т.пл. 173 – 174 0C (лит: т. пл. 172 – 173 0C [1]). Спектр ЯМР 1H (ДМСО), δ , м. д.: 2.2 с, (3H, CH_3); 4.3 с, (2H, SCH_2); 5.95 с, (1H, H-5); 7.05 – 7.39 м, (5H, ароматические H); 12.2 с, (1H, NH). Найдено, %: N 11.77. $C_{12}H_{12}N_2OS$. Вычислено, %: N 11.88. 2-(3-Феноксibenзилтио)-6-метилпиримидин-4(3H)-он (VI) получали аналогично соединению (V) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 2.8 г (10.6 ммоль) м-феноксibenзилхлорида. Выход 2-(3-феноксibenзилтио)-6-метилпиримидин-4(3H)-она (VI) составил 3 г (85 %), белые кристаллы т.пл. 137 – 139 0C. Спектр ЯМР 1H (δ ,м.д.): 2.05 (с, 3H, CH_3); 4.3 (с, 2H, SCH_2); 5.95 (с, 1H, H-5); 6.8 – 7.4 (м, 9H, ароматические H); 12.2 (с, 1H, NH). Найдено, %: N 8.33. $C_{18}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено, %: N 8.54. 2-[4-(1-Адамантил)бензилтио]-6-метилпиримидин-4(3H)-он (VII) получали алогично соединению (V) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра, 3.3 г (10.6 ммоль) п-(1-адамантил)бензилбромид. Выход 2-[4-(1-адамантил)бензилтио]-6-метилпиримидин-4(3H)-она (VII) 2.5 г (97 %), белые кристаллы, т.пл. 162 – 164 0C. ЯМР 1H (ДМСО), δ , м. д.: 1.65 – 1.8 м (15 H, адамантильные); 2.15 с (3 H, CH_3); 4.25 с (2 H, SCH_2); 5.95с (1H, H-5); 7.2 – 7.4 м (4H, ароматические); 12.5 с (1H, NH). Найдено, %: N 7.19. $C_{23}H_{27}N_2OS$. Вычислено, %: N 7.25. 2-Пропилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (VIII) получали аналогично соединению (V) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 1.8 г (10.6 ммоль) йодистого пропила. Выход 2-пропилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (VIII) составил 1.7 г (88 %), белые кристаллы т. пл. 99 – 100 0C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО), δ , м.д.: 0.85 – 0.95 т, (3H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.5 – 1.75 к, (2H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.1 (с, 3H, CH_3); 3.0 – 3.1 т, (2H, $CH_2CH_2CH_3$); 5.95 (с, 1H, H-5); 12.2 (с, 1H, NH). Найдено, %: N 15.04. $C_8H_{12}N_2OS$. Вычислено, %: N 15.208. 2-Этилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (IX) получали аналогично соединению (V) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 1.3 г (11.6 ммоль) этилбромид. Выход 2-этилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (IX) составил 1.5 г (84 %), белые кристаллы т. пл. 124 – 125 0C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО), δ , м. д.: 1.15 – 1.22 т (3H, CH_2CH_3); 2.15 с (3H, CH_3); 2.95 – 3.05 к (2H, CH_2CH_3); 5.95 с (1H, H-5); 12.5 с (1H, NH). Найдено, %: N 16.23. $C_{11}H_{10}N_2OS$. Вычислено, %: N 16.46. 2-

Аллилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-он (X) получали аналогично соединению (V) из 1.5 г (10.6 ммоль) соединения (I), 0.42 г (10.6 ммоль) едкого натра и 1.8 г (10.6 ммоль) аллилиодида или 1.3 г (10.6 ммоль) аллилбромид. Выход 2-аллилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она (X) 1.92 г (99.6 %) и 1.88 г (98.1 %) соответственно, белые кристаллы т. пл. 133 – 134 0С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО), δ, м.д.: 2.1 с (3 H, CH₃); 3.65 д (2H, CH₂CH=CH₂), 5.75 – 5.9 м (1H, CH₂CH=CH₂), 5.03 – 5.3 д д (2H, CH₂CH=CH₂); 5.9 с (1H, H-5); 12.5 с (1H, NH). Найдено, %: N 15.1 7. C₈H₁₀N₂OS. Вычислено, %: N 15.37. 2-Бензилтио-4-бензилокси-6-метилпиримидин (XIII) в 10 мл воды растворяли 0.56 г (14 ммоль) едкого натра и 1 г (7.0 ммоль) соединения (I). К раствору добавляли 20 мл диоксана и 1.85 г (14 ммоль) бромистого бензила. Смесь перемешивали 1ч при 50 0С. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали из бензола. Выход 2-бензилтио-4-бензилокси-6-метилпиримидина (XIII) 2.2 г (86 %), белые кристаллы, т.пл. 59 – 61 0С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО), δ, м.д.: 1.85 с, (3H, CH₃); 4.3 с, (2H, SCH₂); 5.5 с, (2H, OCH₂); 6.1 с, (1H, H-5); 7.05 – 7.39 м, (10H, ароматические H). Фильтрат нейтрализовывали 20 % раствором уксусной кислоты, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2-бензилтио-6-метилпиримидин-4(3H)-она 0.23 г, белые кристаллы, т.пл. 173 – 174 0С. Найдено, %: N 8.54. C₁₉H₁₄N₂OS. Вычислено, %: N 8.60. 2-(3-Феноксибензил)тио-4-(3-феноксибензил)окси-6-мтилпиримидин (XIV) получали аналогично соединению (XIII) из 0.56 г (14 ммоль) едкого натра, 1 г (7.0 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 3.7 г (14 ммоль) м-феноксибензилхлорида. Выход 2-(м-феноксибензил)тио-4-(м-феноксибензил)окси-6-мтилпиримидина (XIV) 2 г (57 %), белые кристаллы, т.пл. 78 - 79 0С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО), δ, м.д.: 2.0 с, (3H, CH₃); 4.2 с, (2H, SCH₂); 4.7 с, (2H, OCH₂); 5.9 с, (1H, H-5); 6.6 – 7.45 м, (18H, ароматические H). Найдено, %: N 5.74. C₃₁H₂₆N₂O₃S. Вычислено, %: N 5.75. 2-(4-(1-адамантил)бензил)тио-4-(4-(1-адамантил)бензил)окси-6-метилпиримидин (XV) получали аналогично соединению (XIII) из 0.56 г (14.0 ммоль) едкого натра 1г (7.0 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 4.5 г (14.8 ммоль) п-(1-адамантил)бензилбромид. Выход 2-(п-(1-адамантил)тио)-4-(п-(1-адамантил)окси)-6-метилпиримидина (XV) 3.4 г (83 %), белые кристаллы, т. пл. 239 - 240 0С. Спектр ЯМР ¹H(ДМСО), δ, м. д.: 1.657 - 1.99 м (30 H, адамантальные); 2.15с (3 H, CH₃); 4.28 с (2 H, SCH₂); 4.62 с (2 H, OCH₂); 5.95с (1H, H-5); 7.2-7.8 м (8H, ароматические). Найдено, %: N 4.53. C₃₉H₄₆N₂OS. Вычислено, %: N 4.60. 2-пропилтио-4-пропилокси-6-метилпиримидин (XVI) получали аналогично соединению (XIII) из 0.56 г (14.0 ммоль) едкого натра 1г (7.0 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 2.4 г (14.0 ммоль) иодистого пропила. Выход 2-пропилтио-4-пропилокси-6-метилпиримидина (XVI) 0.8 (56 %), белые кристаллы, т. пл. 83 - 85 0С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО), δ, м. д.: 0.85 - 0.95 м, (6H, CH₂CH₂CH₃); 1.5 – 1.75 м, (4H, CH₂CH₂CH₃); 2.1 с, (3H, CH₃); 3.0 – 3.1 т, (2H, SCH₂); 3.35 - 3.45 т, (2H, OCH₂); 5.9 с, (1H, H-5). Найдено: N, %: 11.87.

C₁₁H₁₈N₂OS. Вычислено N, %: 11.98. 2-этилтио-4-этилокси-6-метилпиримидин (XVII) получали аналогично соединению (XIII) из 0.56 г (14.0 ммоль) едкого натра 1г (7.0 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 2.4 г (14.0 ммоль) бромистого этила.

Выход 2-этилтио-4-этилокси-6-метилпиримидина (XVII) 0.8 г (51 %), белые кристаллы, т. пл. 124 - 125 0С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО), δ, м. д.: 1.15 – 1.22 т, (3H, SCH₂CH₃); 1.3 – 1.35 т, (3H, OCH₂CH₃); 2.15 с, (3H, CH₃); 2.95 - 3.05 к, (2H, SCH₂CH₃); 3.4 – 3.6 к, (2H, OCH₂CH₃); 5.95 с, (1H, Н-5). Найдено, %: N 13.56.

C₉H₁₄N₂OS. Вычислено, %: N 13.83. 2-аллилтио-4-аллилокси-6-метилпиримидин (XIII) аналогично соединению (XIII) из 0.56 г (14.0 ммоль) едкого натра 1г (7.0 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 2.4 г (14.0 ммоль) аллилиодида в 9 мл воды и 18 мл диоксана. Выход 2-аллилтио-4-аллилокси-6-метилпиримидина 3.4 г (83 %), белые кристаллы, т. пл. 103 - 104 0С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО), δ, м. д.: 2.15 с, (3H, CH₃); 3.7 д, (CH₂, SCH₂CH=CH₂); 4.5 д, (CH₂, OCH₂CH=CH₂); 5.0 – 5.2 м, (2H, SCH₂CH=CH₂); 5.2 – 5.4 м, (2H, OCH₂CH=CH₂); 5.7 – 5.95 м, (1H, SCH₂CH=CH₂); 5.95 – 6.05 м (1H, OCH₂CH=CH₂); 6.45 с, (1H, Н – 5). Найдено, %: N 12.04.

C₁₁H₁₄N₂OS. Вычислено, %: N 12.12. Рис. 1 - Энергетические барьеры реакции нуклеофильного замещения атома брома на метилбромид в О- и N- анионах: 1 – по кислороду; 2 – по азоту Таблица 1 - Изменение зарядов на атоме брома метилбромида, атоме серы в анионе (II) в реакции, протекающей по схеме 1

Длина связи R, нм Заряд, Порядок связи P qBr qS 0.300 0.200 -0.32 -0.53 0.050 0.861 0.280 0.198 -0.27 -0.52 0.050 0.901 0.260 0.201 -0.30 -0.51 0.050 0.882 0.240 0.261 -0.78 -0.34 0.440 0.316 0.220 0.302 -0.92 -0.14 0.718 0.083 0.200 0.329 -0.96 0.02 0.844 0.050 0.190 0.343 -0.96 0.10 0.878 0.050 0.182 0.343 -0.94 0.26 0.930 0.050

Таблица 2 - Изменение зарядов на атоме брома бензилбромида, атоме серы в анионе (II) в реакции, протекающей по схеме 1 Длина связи R, нм Заряд,

Порядок связи P qBr qS 0.300 0.199 -0.23 -0.52 0.050 0.920 0.280 0.201 -0.25 -0.51 0.050 0.907 0.260 0.205 -0.29 -0.50 0.050 0.878 0.240 0.291 -0.87 -0.27 0.528 0.142 0.220 0.365 -0.90 0.00 0.877 0.050 0.200 0.359 -0.90 0.18 0.900 0.050 0.190 0.359 -0.90 0.23 0.919 0.050 0.183 0.359 -0.90 0.26 0.928 0.050